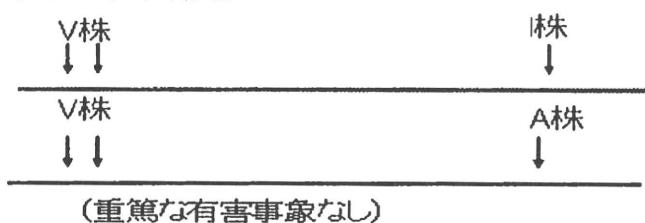


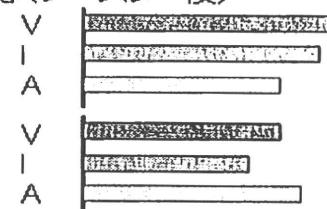
### VII. III(1年間の研究成果)の概要図等

※ポンチ絵等でわかりやすく簡潔に説明してください。

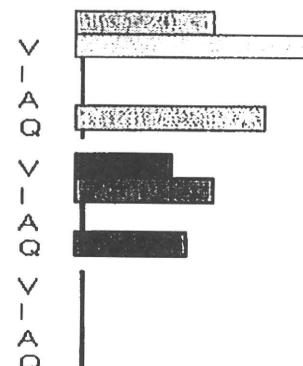
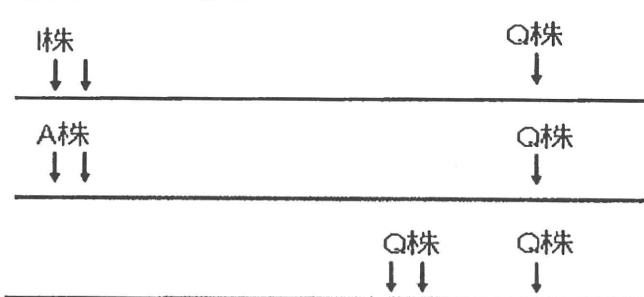
(2008年の研究)



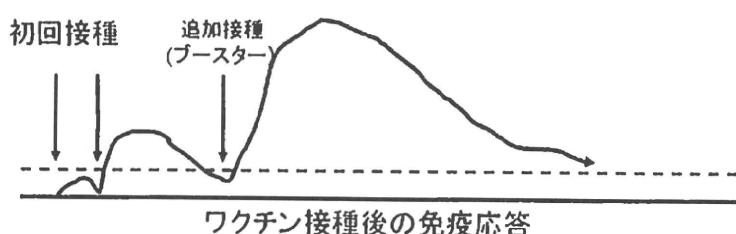
抗体反応(ブースター後)



(2010年の研究)



V株:ベトナム株、I株:インドネシア株、A株:安徽株、Q株:青海株



ブースティングにより抗体価は上昇し、幅広い交叉免疫が得られる。

株	クレード	プライミング効果	ブースティング効果	増殖効率	流行状況
ベトナム株	1	○	○	やや悪い	終息
インドネシア株	2.1	○	○	良好	インドネシア
安徽株	2.3	○	○	良好	東南アジア
青海株	2.2	今回の研究*	○	良好	エジプト・中国

\*今までの研究成果からプライミング効果が予測される。

→備蓄ワクチン株の選定

→プレパンデミックワクチン事前接種の検討

## ●研究代表者の研究歴等

※研究代表者に関するもののみを記載してください。(研究代表者には下線をつけて下さい)

### ・過去に所属した研究機関の履歴

昭和49年～昭和63年 三重大学小児科

昭和63年～平成22年（現在） 国立病院機構三重病院（旧：国立療養所三重病院）

### ・主な共同研究者（又は指導を受けた研究者）

井澤 道（元三重大学学長、三重大学名誉教授）、神谷 齊（国立病院機構三重病院名誉院長）、高橋理明（大阪大学名誉教授）、中山哲夫（北里生命科学研究所）、駒瀬勝啓（国立感染症研究所ウイルス3部）、伊藤澄信（国立病院機構本部総合研究センター）、伊藤正寛（京都市衛生研究所）、扇本真治（大阪市立大学ウイルス学）

### ・主な研究課題

- 1)免疫不全者への水痘ワクチン接種の免疫原性と安全性の研究
- 2)麻しんワクチン、MRワクチンの免疫原性と安全性の研究
- 3)ワクチン歴による麻疹およびムンプス発症者の病態に関する研究
- 4)各種インフルエンザワクチンの免疫原性・安全性および交叉免疫性に関する研究

### ・これまでの研究実績

※本研究の成果以外の実績も記載してください。

(成果概要VIと重複するものや本研究成果によるものは、太字・斜体文字で記載してください)

※発表論文名・学協会誌名・発表年(西暦)、知的財産権の取得及び申請状況、研究課題の実施を通じた政策提言(寄与した指針又はガイドライン等)のうち、主なものを選択し、直近年度から順に記載してください。

- (1) 庵原俊昭：沈降インフルエンザワクチン H5N1 の開発と今後。インフルエンザ 11:63-68, 2010
- (2) 庵原俊昭：パンデミックインフルエンザワクチン：プロトタイプワクチンと 2009 インフルエンザ A/H1N1 ワクチン。臨床と微生物 37:233-239, 2010
- (3) 庵原俊昭：沈降新型インフルエンザワクチンの評価とインフルエンザ A (H1N1) 2009 ワクチンの今後。ウイルス 60:69-78, 2010
- (4) 伊東宏明、中野貴司、松野紋子、長尾みづほ、藤澤隆夫、庵原俊昭、神谷 齊、堀 浩樹、駒田美弘：成人を対象としたジフテリア・百日咳・破傷風混合ワクチンの安全性と免疫原性。日本小児科学会雑誌 114:485-491, 2010
- (5) 庵原俊昭、中野貴司、落合 仁、渡辺正博、二井立恵、伊佐地真知子：麻疹・風疹血清疫学と麻疹風疹混合(MR)ワクチンによる抗体反応からみた今後の麻疹および風疹対策。日本小児科医会会報 39:120-123, 2010
- (6) Ito M, Suga T, Akiyoshi K, Nukuzuma S, Kon-no M, Umegaki Y, Kodera U, Ihara T: Detection of measles virus RNA by SYBR green real-time RT-PCR assay. Pediatr Intern 52:611-615, 2010
- (7) Akiyoshi K, Suga T, Nukuzuma S, Kon-no M, Shibata M, Itoh M, Ito M, Ihara T: Reevaluation

- of laboratory methods for diagnosis of measles. Jpn J Infect Dis 63:225-228, 2010
- (8)坂田佳子、中野貴司、一見良司、松下理恵、庵原俊昭、神谷 齊：インフルエンザ菌 b 型感染症の過去 10 年間における入院例の検討. 日本小児科学会雑誌 113:58-63, 2009
- (9)Nagai M, Xin JY, Yoshida N, Miyata A, Fujino M, Ihara T, Yoshikawa T, Asano Y, Nakayama T: Modified adult measles in outbreaks in Japan, 2007-2008. J Med Virol 81:1094-1101, 2009
- (10)Ihara T: The strategy for prevention of measles and rubella prevalence with measles-rubella (MR) vaccine in Japan. Vaccine 27:3234-3236, 2009
- (11)Watanabe M, Nakagawa N, Ito M, Ihara T: Sensitivity of rapid immunoassay for influenza A and B in the early phase of the disease. Pediatr Intern 51:211-215, 2009
- (12)庵原俊昭、落合 仁：ムンプスー再感染と vaccine failure. 小児内科 41 : 1012-1016, 2009
- (13)Sharma LB, Ohgimoto S, Kato S, Kurazone S, Ayata M, Takeuchi K, Ihara T, Ogura H: Contribution of matrix, fusion, hemagglutinin, and large protein genes of the CAM-70 measles virus vaccine strain to efficient growth in chicken embryonic fibroblasts. J Virol 83; 11645-54, 2009
- (14)庵原俊昭：わが国におけるプロトタイプワクチン臨床研究の概要. 日本医師会雑誌 137:2077-2080, 2009
- (15)Yoshida N, Fujino M, Miyata A, Nagai T, Sakiyama H, Ihara T, Kumagai T, Okafuji T, Okafuji T, Nakayama T: Mumps virus reinfection is not a rare event confirmed by reverse transcription loop-mediated isothermal amplification. J Med Virol 80: 517-523, 2008
- (16)落合 仁、庵原俊昭、神谷 齊、吉田菜穂子、中山哲夫：ムンプス流行時期による星野株接種後 30 日以内の急性耳下腺腫脹例の検討. 小児科臨床 61:805-809, 2008
- (17)庵原俊昭：プレパンデミックワクチン. 病原微生物検出情報 29(7), 187-189, 2008
- (18)寺田喜平、尾内一信、庵原俊昭、岡田賢司、沼崎 啓：麻疹・風疹混合(MR)ワクチンの2回接種における安全性と有効性. 感染症学会雑誌 82:414-418, 2008
- (19)庵原俊昭：プレパンデミックインフルエンザワクチンの臨床試験計画. 臨床とウイルス 36:276-281, 2008
- (20)庵原俊昭：パンデミック用プロトタイプワクチン（プレパンデミックワクチン）とパンデミックワクチン. 小児科臨床 61:2169-2175, 2008
- (21)庵原俊昭、落合 仁、渡辺正博、二井立恵、伊佐地真知子：唾液からのウイルス分離成績からみたムンプス患児の登校登園停止期間. 日本小児科医会会報 36:163-166, 2008
- (22)Ohgimoto K, Ohgimoto S, Ihara T, Mizuta H, Ishido S, Ayata M, Ogura H, Hotta H: Difference in production of infectious wild-type measles and vaccine viruses in monocyte-derived dendritic cells. Virus Research 123: 1-8, 2007
- (23)落合 仁、庵原俊昭、中野貴司、一見良司：小学校流行時におけるムンプスワクチン有効性の検討. 小児科臨床 60: 489-494, 2007
- (24)落合 仁、庵原俊昭、中野貴司：ワクチン歴によるムンプス発症時の IgM 抗体・IgG 抗体の比較検討. 小児科臨床 60: 501-506, 2007
- (25)落合 仁、庵原俊昭：亀山市一保育園における水痘流行時の水痘ワクチンの有効性の検討. 外

来小児科 10: 236-241, 2007

- (26) Kamada M, Nagai T, Kumagai T, Igarashi M, Ihara T, Okafuji T, Ochiai H, Sakiyama H, Shiomura K, Suzuki E, Torigoe S, Miyazaki C, Miyata A, Yuri K, Ito Y, Nakayama T, Kase T, Okuno Y: Efficacy of inactivated trivalent influenza vaccine in alleviating the febrile illness of culture-confirmed influenza in children in the 2000-2001 influenza season. Vaccine 24: 3618-3623, 2006
- (27) Ito M, Watanabe M, Nakagawa N, Ihara T, Okuno Y: Rapid detection and typing of influenza A and B by loop-mediated isothermal amplification: Comparison with immunochromatography and virus isolation. J Virol Methods 135: 272-275, 2006
- (28) 庵原俊昭: 麻疹・風疹・水痘・ムンプスに対する病院および地域における感染制御対策の最近の動向. 医療 60 : 483-488、2006
- (29) 五島典子、中野貴司、長尾みづほ、庵原俊昭: インフルエンザ罹患時の異常言動に関する臨床的検討. 小児感染免疫 38 : 371-376, 2006
- (30) Nashida Y, Kumamoto T, Azuma E, Hirayama M, Araki M, Yamada H, Dida F, Iwamoto S, Tamaki S, Ido M, Ihara T, Komada Y: Development of a dendritic cell vaccine against measles for patients following hematopoietic cell transplantation. Transplantation 82: 1104-1107, 2006
- (31) Okafuji T, Yoshida N, Fujino M, Motegi Y, Ihara T, Ota Y, Notomi T, Nakayama T: Rapid diagnostic method for detection of mumps virus genome by loop-mediated isothermal amplification. J Clin Microbiol 43: 1625-1631, 2005
- (32) 渡辺正博、落合 仁、庵原俊昭: 小児インフルエンザ感染症に対するリン酸オセルタミビル3日間投与の経験. 小児感染免疫 17 : 17-22, 2005
- (33) 落合 仁、庵原俊昭、中野貴司: 2002/2003年シーズンにおける保育園・幼稚園でのインフルエンザの流行とワクチンの有効性. 小児科臨床 58:2175-2180, 2005
- (34) Inou Y, Nakayama T, Yoshida N, Uejima H, Yuri K, Kamada M, Kumagai T, Sakiyama H, Miyata A, Ochiai H, Ihara T, Okafuji T, Okafuji T, Nagai T, Suzuki E, Shimomura K, Ito Y, Miyazaki C: Molecular epidemiology of mumps virus in Japan and proposal of two new genotypes. J Med Virol 73:97-104, 2004
- (35) Nakano T, Ihara T, Kamiya H: Measles outbreak among non-immunized children in a Japanese Hospital. Scand J Infect Dis 34: 426-429, 2002
- (36) Torigoe S, Ihara T, Kamiya H: IL-12, IFN- $\gamma$ , and TNF- $\alpha$  released from mononuclear cells inhibit the spread of varicella-zoster virus at an early stage of varicella. Microbiol Immunol 44; 1027-1031, 2000
- (37) Toyoda M, Ihara T, Nakano T, Ito M, Kamiya H: Expression of interleukin-2 (IL-2) receptor alpha and CD45RO antigen on T lymphocytes cultured with measles virus antigens, compared with humoral immunity in measles vaccinees. Vaccine 17, 2051-2058, 1999
- (38) Toyoda M, Ihara T, Nakano T, Ito M, Kamiya H: Expression of interleukin-2 (IL-2) receptor alpha and CD45RO antigen on T lymphocytes cultured with rubella virus antigens, compared with humoral immunity in measles vaccinees. Vaccine 17: 1369-1375, 1999

- (39) Torigoe S, Tabata N, Yamada M, Koide W, Ito M, Ihara T, Kamiya H: Prolonged viremia and immune response to human herpesvirus 7 in an infant with liver dysfunction. *Pediatrics* 100:398-400, 1997
- (40) Ihara T, Ochiai H, Kitamura K, Ito M, Sakurai M, Kamiya H: Markedly elevated levels of beta2-microglobulin in urine with measles viruria in patients with measles. *Clin Diag Virol* 4, 285-291, 1995
- (41) Kitamura K, Ohta T, Ihara T, Kamiya H, Ochiai H, Yamanishi K, Tanaka K: Idiopathic thrombocytopenic purpura after human herpesvirus 6 infection. *Lancet* 344·Sept. 17, 830, 1994
- (42) Ihara T, Yasuda N, Isaji M, Torigoe S, Ito M, Kamiya H, Sakurai M: Impaired cell-mediated immunity to cytomegalovirus (CMV) in leukemic children with prolonged CMV viruria. *Leukemia Res* 18, 485-491, 1994
- (43) Fujiwara T, Ihara T, Yamawaki K, Ito M, Kamiya H, Sakurai M: Effect of varicella-zoster virus antigen-antibody complexes on hydrogen peroxide generation by human polymorphonuclear leukocytes. *Acta Paediatr Jpn* 36, 341-346, 1994
- (44) Ito M, Mizutani K, Kamiya T, Ihara T, Kamiya H, Sakurai M, Sugano T, Matsumoto Y: Inhibition of varicella-zoster Virus (VZV) glycoprotein expression by a human monoclonal antibody against VZV glycoprotein III. *J Infect Dis* 168:1256-9, 1993
- (45) Ihara T, Yasuda N, Kitamura K, Ochiai H, Kamiya H, Sakurai M: Prolonged viremic phase in children with measles. *J Infect Dis*, 166, 941, 1992
- (46) Ihara T, Kamiya H, Torigoe S, Sakurai M, Takahashi M: A viremic phase in a leukemic child after live varicella vaccination. *Pediatrics* 89, 147-149, 1992
- (47) Ihara T, Yasuda N, Torigoe S, Sakurai M: Chemotaxis of polymorphonuclear leukocytes to varicella-zoster virus antigen. *Microb Pathog* 10, 451-458, 1991
- (48) Ihara T, Kamiya H, Starr SE, Arbeter AM, Lange B: Natural killing of varicella-zoster virus(VZV)-infected fibroblasts in normal children, children with VZV infections, and children with Hodgkin's disease. *Acta Paediatr Jpn* 31, 523-528, 1989
- (49) Ihara T, Ito M, Starr SE: Human lymphocyte, monocyte, and polymorphonuclear leukocyte mediated antibody-dependent cellular cytotoxicity against varicella-zoster virus-infected targets. *Clin Exp Immunol* 63, 179-187, 1986
- (50) Ito M, Ihara T, Gross C, Starr SE: Human leukocytes kill varicella-zoster virus-infected fibroblasts in the presence of murine monoclonal antibodies to virus specific glycoproteins. *J Virol* 54, 98-103, 1985
- (51) Ihara T, Starr SE, Ito M, Douglas SE, Arbeter AM: Human polymorphonuclear leukocyte-mediated cytotoxicity against varicella-zoster virus-infected fibroblasts. *J Virol* 51, 110-116, 1984
- (52) Ihara T, Starr SE, Arbeter AM, Plotkin SA: Effects of interferon on natural killing and antibody-dependent cellular cytotoxicity against varicella-zoster virus-infected and uninfected cells. *J Interfer Res* 3, 263-269, 1983

- (53) Torigoe S, Hirai S, Oitani K, Ito M, Ihara T, Iwasa T, Kamiya H, Sakurai M, Ueda S, Yamanishi k: Application of live attenuated measles and mumps vaccine in children with acute leukemia. *Biken J* 24, 147-151, 1981
- (54) Izawa T, Ihara T, Hattori A, Iwasa T, Kamiya H, Sakurai M, Takahashi M: Application of a live varicella vaccine in children with acute leukemia or other malignant diseases. *Pediatrics* 60, 805-809, 1977
- (55) Kamiya H, Ihara T, Hattori M, Iwasa T, Sakurai M, Izawa T, Yamada A, Takahashi M: Diagnostic skin test reactions with varicella virus antigen and clinical applications of the test. *J Infect Dis* 136, 784-788, 1977
- (56) Hattori A, Ihara T, Iwasa T, Kamiya H, Sakurai M, Izawa T, Takahashi M: Use of live varicella vaccine in children with acute leukemia or other malignancies. *Lancet* 2:210, 1976.

・平成 23 年度新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業への新規研究課題の応募状況

※申請している場合は、申請課題名を記載して下さい。

**沈降インフルエンザワクチンH5N1  
新規株による免疫原性・交叉免疫性を  
含めた追加接種効果に関する研究**

2011年1月31日(H22年度研究発表会)  
庵原俊昭(国立病院機構三重病院)  
伊藤澄信(国立病院機構本部総合研究センター)

### 新型インフルエンザウイルス対策の基本的考え方

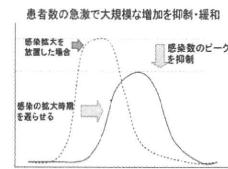
○ 基礎疾患有する者等の重症化しやすい者を守り、死亡者や重症者の発生をできるだけ抑制する

⇒ 患者数の急激で大規模な増加ができるだけ抑制し、社会活動の停滞や医療提供体制への影響を低減

⇒ 医療機関の負担を可能な限り減らし、重症患者に対する適切な医療を確保

⇒ 社会機能を維持する

\* インフルエンザワクチン  
: 不活化ワクチン  
: Priming and Boosting, Broadening

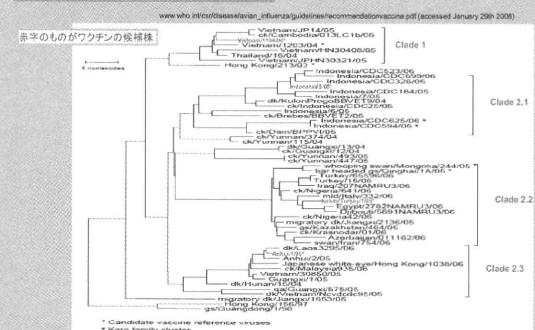


**世界で開発されたプロトタイプワクチンの剤型**

国・メーカー	増殖	形態	アジュバント	備考
日本	孵化鶏卵	全粒子	水酸化アルミ	
Sanofi	孵化鶏卵	スプリット	AF03	
Novartis	孵化鶏卵	スプリット	MF59	
GSK	孵化鶏卵	スプリット	AS03	
米国	孵化鶏卵	スプリット	なし	水酸化アルミ添加の効果なし*
Baxter	Vero細胞	全粒子	なし	水酸化アルミ添加の効果なし*
Baxter	バキュロ	サブユニット	なし	
オーストラリア	孵化鶏卵	スプリット	リン酸アルミ	
ハンガリー	孵化鶏卵	全粒子	リン酸アルミ	
中国	孵化鶏卵	全粒子	水酸化アルミ	

\*接種時にワクチン液とアジュバントを混和するとアジュバントの効果がなく、前もってウイルスをアジュバントと反応させておくと効果がある  
@oil-in-waterアジュバント(AF03, MF59, AS03)はスプリットワクチンでしか使えない

### 交差免疫の必要性(ウイルス株の変異)



**A/H5N1ワクチン研究に用いたStrains**

通称	正式名	クレード
ベトナム株	NIBRG-14(2:6 reassortant between A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) and A/PR/8/34 (H1N1))	クレード1
インドネシア株	IBCDC-RG2 (rgA/Indonesia/5/2005-A/PR/8/34)	クレード2.1
青海株	rgA/Bar headed goose/Qinghai/1A/2005	クレード2.2
安徽株	IBCDC-RG5 (rgA/Anhui/1/2005-A/PR/8/34)	クレード2.3

rg: reverse genetics

ワクチン株の選択条件  
1)免疫原性: priming効果、boosting効果、交叉免疫効果  
2)増殖性: 発育鶏卵、培養細胞  
3)予測されるパンデミック株に近い抗原性

**追加接種試験**

※接種したワクチン株以外に  
対しても抗体価が上昇

未接種者	既接種者	抗体倍率
ベトナム株	ベトナム株	23.1倍
インドネシア株	インドネシア株	36.7倍
安徽株	安徽株	35.8倍

△

**初回接種試験**

※接種したワクチン株を中心に抗体価が上昇

未接種者	既接種者	抗体倍率
ベトナム株	ベトナム株	6.6倍
インドネシア株	インドネシア株	11.99倍
安徽株	安徽株	11.47倍

△

注)幾何平均抗体価は、被接種者個々の抗体価変化率の平均をとらえた指標、国際的な有効性的基準は、2.5倍以上

△ プライミングとは記憶T細胞の誘導

## 背景

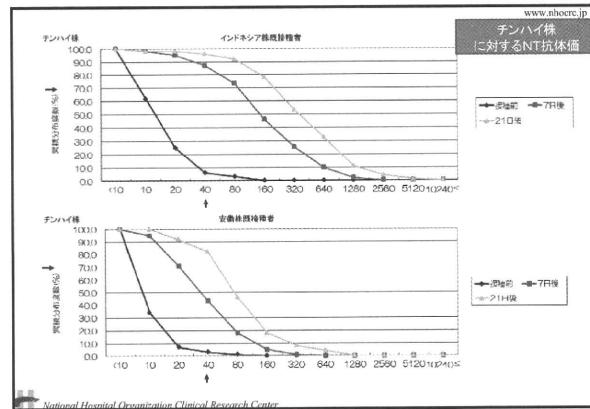
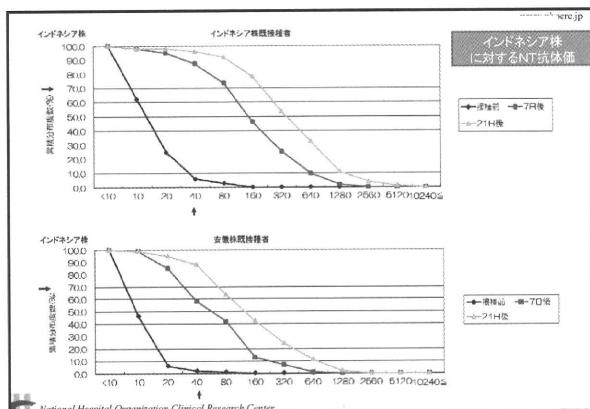
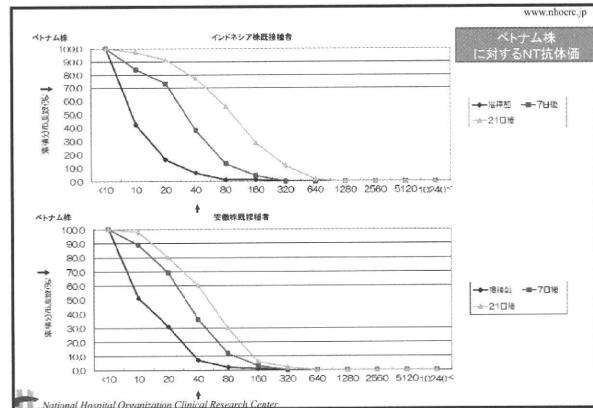
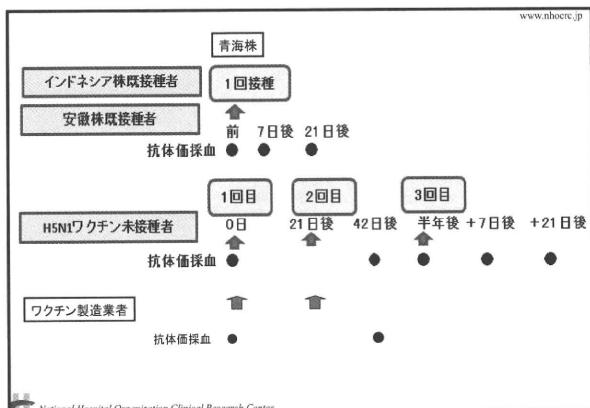
- 平成20年度の沈降インフルエンザH5N1ワクチンに関する臨床研究の結果から、以下の可能性が示唆された。
- ① ブレバントミックワクチン(ベトナム株)を過去に接種した人に、異なるクレードのワクチン株(インドネシア株・安徽株)を1回追加接種すると、接種7日後には抗体価の上昇を認め、初回接種時よりも高い抗体価が誘導される同時に、接種したワクチン株以外の株にも幅広い交叉免疫が誘導されること(Boosting and Broadening)。
  - ② ワクチン未接種者に新たにインドネシア株・安徽株ワクチンを初回接種すると、接種したワクチン株を中心とした免疫応答をもたらすこと(交叉免疫の範囲が狭い)。
  - ③ 上記の①②の両方ににおいてインドネシア株の方が安徽株よりも幅広い免疫応答を示すことが示唆されている。
  - ④ マウスではインドネシア株・安徽株よりもベトナム株の方がpriming効果は優れてい る。

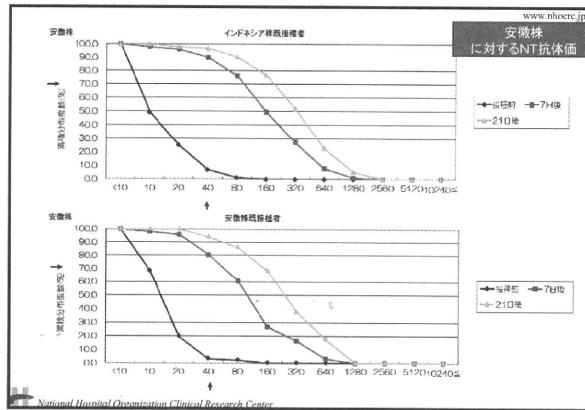
→ ワクチン株ごとにpriming効果が異なる?  
ワクチン株ごとに交叉免疫性が異なる?

## 目的

- ① 2008年にインドネシア株あるいは安徽株を接種された被験者200名を対象に、現在備蓄が進んでいる青海株を接種した際の交叉免疫性を調査し、沈降インフルエンザワクチン(H5N1)の基礎免疫効果・交叉免疫性が株ごとに違いかを確認すること。
  - ② 120名を対象に、青海株による2回基礎免疫接種6ヶ月後に同じ青海株を接種した際の青海株の安全性・有効性及び同じワクチン株を追加接種した際の追加接種効果、交叉免疫性を確認すること。
  - ③ 「H5N1インフルエンザウイルス」に曝露した可能性のある対象者(ワクチン製造業者)への接種効果を確認すること。
- 上記を踏まえ、ワクチンの株選定や今後の備蓄戦略をなどに重要な情報を提供すること。

ワクチン株	クレード	免疫効果
		priming boosting
ベトナム株	1	○ ○
インドネシア株	2.1 ○ ? ○	
青海株	2.2 ? ?	
安徽株	2.3 ○ ? ○	



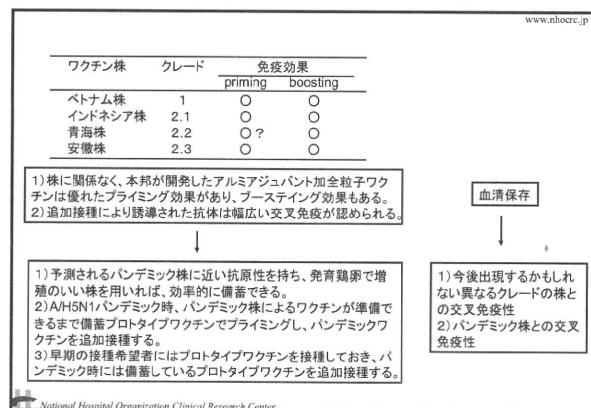
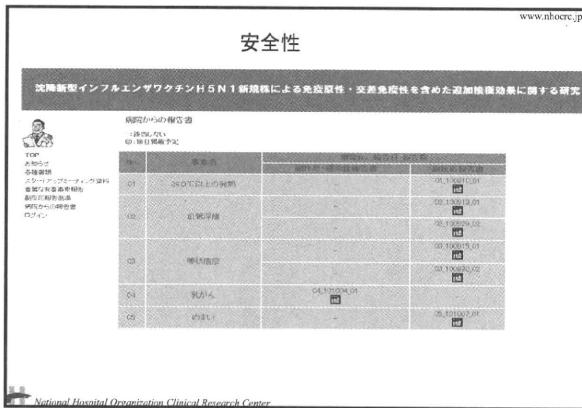


### 青海株追加接種時のNT抗体の評価

初回接種 ワクチン株	追加接種7日後				追加接種21日後			
	V株	I株	Q株	A株	V株	I株	Q株	A株
<b>インドネシア株</b>								
測定数	70	100	66	100	70	100	66	100
抗体陽性率(%)	40	88	74.2	90	84.3	97	92.4	97
抗体陽転率(%)	28.6	87	72.7	58	82.9	97	92.4	97
抗体増加率(倍)	2.8	10.9	6.5	12.4	7.5	26.7	19.5	29.4
平均抗体価(GMT)	23.2	106.3	39.2	109.3	61.8	269.9	118.0	259.9
<b>安徽株</b>								
測定数	50	100	50	74	50	100	50	74
抗体陽性率(%)	34	59	42	75.7	74	88	82	93.2
抗体陽転率(%)	18	57	40	75.7	60	86	80	90.5
抗体増加率(倍)	2.2	5.7	4.2	6.8	3.4	13.5	9.1	17.7
平均抗体価(GMT)	21.4	41.4	26	63.9	33.9	98.5	56.6	167.7

V:ベトナム、I:インドネシア、Q:青海、A:安徽

赤字はEMEAの基準(抗体陽性率≥70%、抗体陽転率≥40%、抗体増加率≥2.5倍)を満たしたもの



厚生労働科学研究費補助金  
新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業  
新興・再興感染症研究事業の企画及び評価に関する研究  
平成22年度 総括・分担研究報告書(別添)

平成22年度厚生労働科学研究費補助金  
新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業  
**研究成果の概要**

研究代表者 桐生康生  
平成23(2011)年3月

That's DVD-R for Data 4.7GB 1-16X MG

